

SN: 10/030, 251 #3
JP 11-199574

PROCESS FOR PRODUCING DIBENZOTHIAZEPINE DERIVATIVES

Patent Number: ☐ WO0104106
Publication date: 2001-01-18
Inventor(s): YOSHII KIYOTAKA (JP); HARADA KATSUMASA (JP); NISHINO SHIGEYOSHI (JP)
Applicant(s): UBE INDUSTRIES (JP); YOSHII KIYOTAKA (JP); HARADA KATSUMASA (JP); NISHINO SHIGEYOSHI (JP)
Requested Patent: ☐ JP11199574
Application Number: WO1999JP03719 19990709
Priority Number(s): WO1999JP03719 19990709; JP19980015022 19980109
IPC Classification: C07D281/16; C07C323/62; A61K31/55; C07B61/00
EC Classification: C07C323/62, C07C319/14, C07D281/16
Equivalents:

Abstract

A process for producing dibenzothiazepine derivatives typified by dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-one which are usable as the starting material for producing 11-[4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)]-1-piperazinyldibenzothiazepine derivatives useful as a psychotropic drug, which comprises reacting a nitrobenzene derivative with a thiosalicylic acid derivative, reducing the thus obtained 2-nitro-2'-carboxy-diphenylsulfide derivative, and then further dehydrating and condensing the thus obtained 2-amino-2'-carboxy-diphenylsulfide derivative.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-199574

(43) 公開日 平成11年(1999) 7月27日

| | | |
|---------------------------|-------|---------------------|
| (51) Int.Cl. ⁸ | 識別記号 | F I |
| C 0 7 D 281/16 | | C 0 7 D 281/16 |
| C 0 7 C 323/62 | | C 0 7 C 323/62 |
| // A 6 1 K 31/55 | A A N | A 6 1 K 31/55 A A N |

審査請求 未請求 請求項の数 6 F D (全 12 頁)

| | | | |
|-----------|------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平10-15022 | (71) 出願人 | 000000206 宇部興産株式会社 山口県宇部市西本町1丁目12番32号 |
| (22) 出願日 | 平成10年(1998) 1月9日 | (72) 発明者 | 原田 勝正 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部 興産株式会社宇部研究所内 |
| | | (72) 発明者 | 西野 繁栄 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部 興産株式会社宇部研究所内 |
| | | (72) 発明者 | 吉井 清隆 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部 興産株式会社宇部研究所内 |
| | | (74) 代理人 | 弁理士 柳川 泰男 |

(54) 【発明の名称】 ジベンゾチアゼピン誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 抗精神病薬としての用途が知られている11-〔4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)]-1-ピペラジニルジベンゾチアゼピン誘導体の出発原料として利用することのできるジベンゾ〔b, f〕

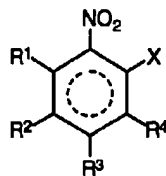
〔1, 4〕チアゼピン-11-オンに代表されるジベンゾチアゼピン誘導体の新規な製法を提供すること。

【解決手段】 ニトロベンゼン誘導体とチオサリチル酸誘導体とを、塩基の存在下、溶媒中で反応させ、得られた2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体を還元して、次いで得られた2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体を更に脱水縮合することにより、ジベンゾチアゼピン誘導体を得る方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)：

【化1】

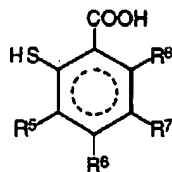


(1)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、同一または互いに異なっているいてもよく、水素原子、または置換基を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わし、そしてXはハロゲン原子を表わす)で表されるニトロベンゼン誘導体と、一般式

(2)：

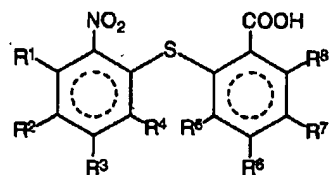
【化2】



(2)

(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、同一または互いに異なっているいてもよく、水素原子、または置換基を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わす)で表されるチオサリチル酸誘導体とを反応させて、一般式(3)：

【化3】

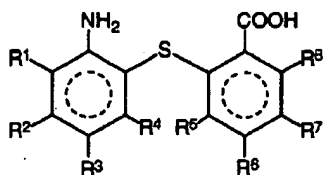


(3)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は前記と同じ意味を表わす)で表される2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体を生成させた後、該2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体を還元して、一般式

(4)：

【化4】

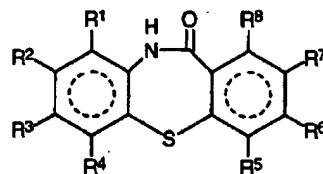


(4)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、

および R^8 は前記と同じ意味を表わす)で表される2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体を生成させた後、該2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体を脱水縮合することを特徴とする、一般式(5)：

【化5】



(5)

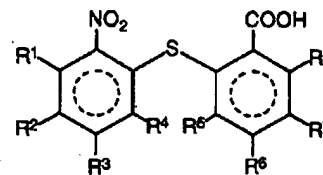
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は前記と同じ意味を表わす)で表されるジベンゾチアゼピン誘導体の製造方法。

【請求項2】 一般式(1)のニトロベンゼン誘導体と一般式(2)のチオサリチル酸誘導体との反応を、有機溶媒中、塩基の存在下に行なう請求項1に記載のジベンゾチアゼピン誘導体の製造方法。

【請求項3】 一般式(4)の2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体の脱水縮合を有機溶媒中に行なう請求項1もしくは2に記載のジベンゾチアゼピン誘導体の製造方法。

【請求項4】 一般式(3)：

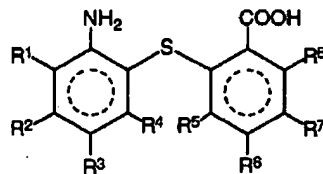
【化6】



(3)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、同一または互いに異なっているいてもよく、水素原子、または置換基を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わす)で表わされる2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体を還元して、一般式(4)：

【化7】

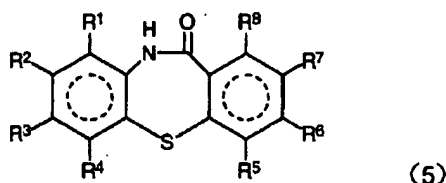


(4)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は前記と同じ意味を表わす)で表される2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体を生成させた後、該2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体を脱水縮合することを特徴

とする、一般式(5)：

【化8】

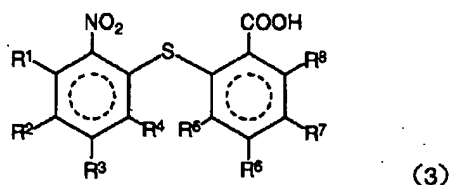


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は前記と同じ意味を表わす)で表されるジベンゾチアゼピン誘導体の製造方法。

【請求項5】 一般式(4)の2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体の脱水縮合を有機溶媒中に行なう請求項4に記載のジベンゾチアゼピン誘導体の製造方法。

【請求項6】 一般式(3)：

【化9】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、同一または互いに異なってもよく、水素原子、または置換基を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わす)で表わされる2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体。

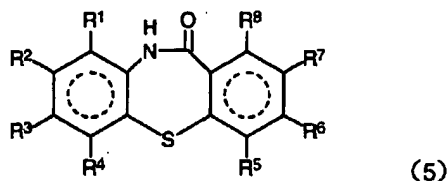
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬品の中間体として有用なジベンゾチアゼピン誘導体の製法に関する。本発明は特に、抗精神病薬として有用な11-[4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)-1-ピペラジニル]ジベンゾチアゼピンおよびその誘導体の中間体として有用な下記一般式(5)で表わされるジベンゾチアゼピン誘導体の製法に関する。

【0002】

【化10】



【0003】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、同一または互いに異なってもよく、水素原子、または置換基を有してもよいア

ルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わす)。

【0004】

【従来の技術】上記一般式(5)のジベンゾチアゼピン誘導体については、EP-0282236-A1 公報に記載があり、このジベンゾチアゼピン誘導体を原料として、抗精神病薬として有用な11-[4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)-1-ピペラジニル]ジベンゾチアゼピン誘導体に導くことができることが示されている。即ち、一般式(5)のジベンゾチアゼピン誘導体の代表化合物である、ジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オンをオキシ塩化リンと反応させて11-クロロジベンゾチアゼピン誘導体を得て、次にこの11-クロロジベンゾチアゼピン誘導体にピペラジンを付加させて11-ピペラジニルジベンゾチアゼピン誘導体を得て、最後にこの11-ピペラジニルジベンゾチアゼピン誘導体と2-クロロエトキシエタノールを、塩基性条件下で反応させて、上記の11-[4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)-1-ピペラジニル]ジベンゾチアゼピン誘導体に導くことができることが示されている。

【0005】上記のEP-0282236-A1 公報には、ジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オンの製法として、2-(フェニルチオ)フェニルカルバミン酸フェニルあるいはその類似化合物の環化反応(ポリリン酸存在下)を利用する方法が記載されている。

【0006】Helv. Chim. Acta. 42巻, 1263頁(1959年)には、チオサリチル酸メチル誘導体と2-ハロゲン化ニトロベンゼン誘導体とを、ナトリウム存在下、加熱反応させて、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を合成し、これをラネーニッケルを用いて還元して2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体とし、最後に高温下で反応させることで、ジベンゾチアゼピン誘導体を製造する方法が記載されている。

【0007】Org. Prep. Proced. Int., 287頁(1974年)には、チオサリチル酸エステル誘導体と2-ヨードニトロベンゼン誘導体とをナトリウムメチラートと銅との存在下加熱した後、アルカリ及び酸処理を行って2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を合成し、これを硫酸第1鉄のアンモニア水溶液を用いて還元して2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体とし、最後に加熱減圧下で反応させることで、ジベンゾチアゼピン誘導体を製造する方法が記載されている。

【0008】WO92/19607号公報には、2-アミノチオフェノールと2-フルオロベンゾニトリルとを反応させて、2-(2-アミノフェニルチオ)ベンゾニ

トリルを得たのち、この化合物を加水分解して、2-(2-カルボキシフェニルチオ)アニリンとし、最後にこの化合物を環化反応に付して、一般式(5)のジベンゾチアゼピン誘導体を製造する方法が記載されている。

【0009】上記のように、一般式(5)のジベンゾチアゼピン誘導体の製法として、既にいくつかの方法が知られているが、これらの方法は、収率が低い、反応に高温が必要である、特殊な原料を用いる必要がある、あるいは工業的に後処理が面倒な化合物を用いるなどの、工業的な製法として改良を必要とする問題がある。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明は、前記一般式(5)のジベンゾチアゼピン誘導体の製法として、工業的に有利な方法、すなわち、容易に入手可能な原料化合物を用いて、煩雑な後処理を行うことなく、ジベンゾチアゼピン誘導体を高収率で得る製造方法を提供することを目的とする。

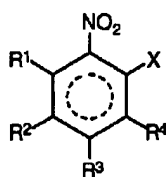
【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記の課題を解決するために鋭意研究した結果、容易に入手可能なニトロベンゼン誘導体とチオサリチル酸誘導体とを用いて、高収率かつ簡単な操作でジベンゾチアゼピン誘導体を製造できる新規な方法を見出して本発明を完成するに至った。

【0012】本発明は、一般式(1)：

【0013】

【化11】

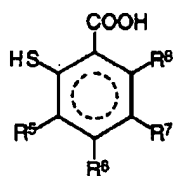


(1)

【0014】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、同一または互いに異なっていてもよく、水素原子、または置換基を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わし、そしてXはハロゲン原子を表わす)で表されるニトロベンゼン誘導体と、一般式(2)：

【0015】

【化12】



(2)

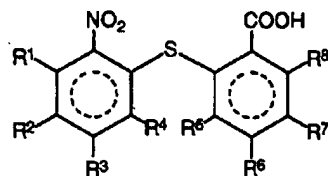
【0016】(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、同一または互いに異なっていてもよく、水素原子、

または置換基を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わす)で表されるチオサリチル酸誘導体とを反応させて、一般式

(3)：

【0017】

【化13】

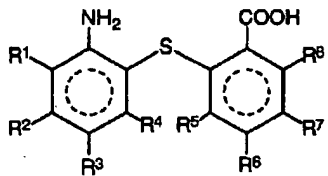


(3)

【0018】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は前記と同じ意味を表わす)で表される2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を生成させた後、該2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を還元して、一般式(4)：

【0019】

【化14】

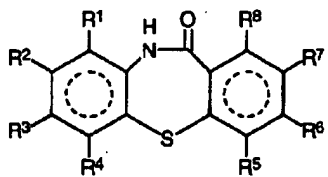


(4)

【0020】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は前記と同じ意味を表わす)で表される2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を生成させた後、該2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を脱水縮合することを特徴とする、一般式(5)：

【0021】

【化15】



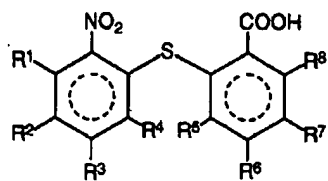
(5)

【0022】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は前記と同じ意味を表わす)で表されるジベンゾチアゼピン誘導体の製造方法にある。

【0023】本発明はまた、一般式(3)：

【0024】

【化16】

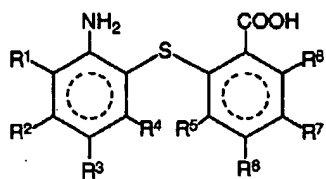


(3)

【0025】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、同一または互いに異なってもよく、水素原子、または置換基を有してもよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わす)で表わされる2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を還元して、一般式(4)：

【0026】

【化17】



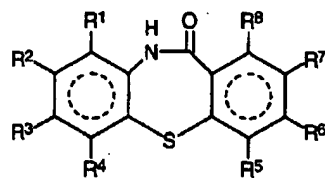
(4)

【0027】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は前記と同じ意味を表わす)で

表される2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を生成させた後、該2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を脱水縮合することを特徴とする、一般式(5)：

【0028】

【化18】



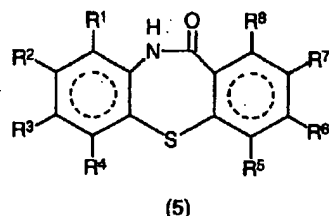
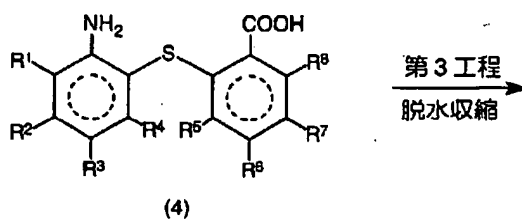
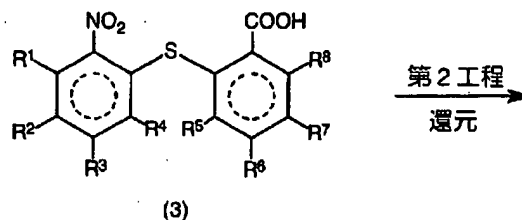
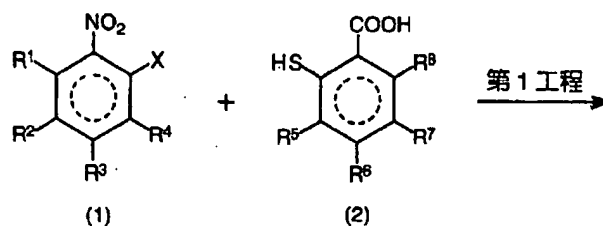
(5)

【0029】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は前記と同じ意味を表わす)で表されるジベンゾチアゼピン誘導体の製造方法にもある。本発明はまた、上記一般式(3)で表わされる2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体にもある。

【0030】本発明の一般式(5)のジベンゾチアゼピン誘導体の製造方法は、例えば、下記の反応スキームによって表わすことができる。

【0031】

【化19】



【0032】

【発明の実施の形態】本発明の製法において、 R^1 乃至 R^8 が表わす「置換基を有してもよいアルキル基」とは、(1)「置換基を有しない炭素原子数1～10個の直鎖状または分岐状のアルキル基」か、又は(2)「置換基を有する炭素原子数1～10個の直鎖状または分岐状のアルキル基」を意味する。

【0033】(1)の「置換基を有しない炭素原子数1～10個の直鎖状または分岐状のアルキル基」としては、炭素原子数1～8個（特に炭素原子数1～5個）の直鎖状または分岐状のアルキル基が好ましく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基（異性体を含む）、ブチル基（異性体を含む）、ペンチル基（異性体を含む）、ヘキシル基（異性体を含む）、ヘプチル基（異性体を含む）、オクチル基（異性体を含む）、ノニル基（異性体を含む）、デシル基（異性体を含む）等を挙げることができ、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基（異性体を含む）、ブチル基（異性体を含む）、ペンチル基（異性体を含む）、ヘキシル基（異性体を含む）、

ヘプチル基（異性体を含む）、オクチル基（異性体を含む）であり、特に好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基（異性体を含む）、ブチル基（異性体を含む）、ペンチル基（異性体を含む）である。

【0034】(2)「置換基を有している炭素原子数1～10個の直鎖状または分岐状のアルキル基」のアルキル部分としては、前記の(1)で述べたアルキル基を挙げることができる。

【0035】「置換基を有している炭素原子数1～10個の直鎖状または分岐状のアルキル基」の置換基としては、アルキル部分の任意の位置に置換してよい、(2-1)例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基（異性体を含む）、ブトキシ基（異性体を含む）、ペンチルオキシ基（異性体を含む）、ヘキシルオキシ基（異性体を含む）、ヘプチルオキシ基（異性体を含む）、オクチルオキシ基（異性体を含む）、ノニルオキシ基（異性体を含む）、デシルオキシ基（異性体を含む）のような炭素原子数1～10個の直鎖状または分岐状のアルコキシ基、(2-2)アセチル基、プロピオニル基（異性体を

含む)、ブタノイル基(異性体を含む)、ペンタノイル基のような炭素原子数1~5の直鎖状または分岐状のアルキル基部分を持つ炭素原子数2~6のアルキルカルボニル基、(2-3)「置換されてもよいフェニルカルボニル基」、または(2-4)「置換されてもよいフェニル基」を挙げることができる。

【0036】(2-3)の「置換されてもよいフェニルカルボニル基」としては、「置換基を有していないフェニルカルボニル基」か、または「置換基を有するフェニルカルボニル基」を挙げることができる。(2-4)の「置換されてもよいフェニル基」としては、「置換基を有していないフェニル基」か、又は「置換基を有するフェニル基」を挙げることができる。「置換基を有するフェニルカルボニル基」又は「置換を有するフェニル基」の各置換基としては、フェニル基、フェニルカルボニル基、前記のようなアルキル基、前記のようなアルコキシ基又は前記のようなアルキルカルボニル基を挙げることができる。

【0037】本発明の製法において、 R^1 乃至 R^8 が表わす「置換基を有してもよいアルコキシ基」は、(3)「置換基を有しない炭素原子数1~10個の直鎖状または分岐状のアルキル部分を持つ炭素原子数1~10個のアルコキシ基」か、または(4)「置換基を有する炭素原子数1~10個の直鎖状または分岐状のアルキル基部分を持つ炭素原子数1~10個のアルコキシ基」を意味する。

【0038】(3)の「置換基を有していない炭素原子数1~10個の直鎖状または分岐状のアルキル基部分を持つ炭素原子数1~10個のアルコキシ基」としては、前記の(2-1)で述べたアルコキシ基を挙げることができる。(4)の「置換基を有している炭素原子数1~10個の直鎖状または分岐状のアルキル部分を持つ炭素原子数1~10個のアルコキシ基」の置換基としては、前記の(1)で述べたアルキル基、(2-2)で述べた炭素原子数2~6のアルキルカルボニル基、(2-3)で述べた「置換されてもよいフェニルカルボニル基」、(2-4)で述べた「置換されてもよいフェニル基」を挙げることができる。

【0039】本発明の製法において、 R^1 乃至 R^8 が表わす「置換基を有してもよいアルキルカルボニル基」は、(5)「置換基を有していない炭素原子数1~10個の直鎖状または分岐状のアルキル部分を持つ炭素原子数2~11個のアルキルカルボニル基」、(6)「置換基を有している炭素原子数1~10個の直鎖状または分岐状のアルキル基部分を持つ炭素原子数2~11個のアルキルカルボニル基」を意味する。

【0040】(5)の「置換基を有していない炭素原子数1~10個の直鎖状または分岐状のアルキル基部分を持つ炭素原子数2~11個のアルキルカルボニル基」のアルキル部分としては、前記の(1)で述べたアルキル

基を挙げることができる。そして(6)の「置換基を有している炭素原子数1~10個の直鎖状または分岐状のアルキル部分を持つ炭素原子数2~11個のアルキルカルボニル基」の置換基としては、前記の(2)で述べたアルキル基の置換基を挙げることができる。

【0041】本発明の製法において、 R^1 乃至 R^8 が表わす「置換基を有してもよいアリール基」は、(7)「置換基を有していないアリール基」か、又は(8)「置換基を有しているアリール基」を意味する。

【0042】(7)の「置換基を有していないアリール基」としては、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基等を挙げることができ、好ましくはフェニル基、ナフチル基、特に好ましくはフェニル基である。(8)の「置換基を有しているアリール基」の置換基としては、前記の(2)で述べたアルキル基の置換基を挙げることができる。

【0043】本発明の製法において、 R^1 乃至 R^8 が表わす「置換基を有してもよいアリールオキシ基」は、(9)「置換基を有していないアリール部分を持つアリールオキシ基」か、又は(10)「置換基を有しているアリール基部分を持つアリールオキシ基」を意味する。

【0044】(9)の「置換基を有していないアリール基部分を持つアリールオキシ基」のアリール基としては、前記(7)で述べたアリール基を挙げることができる。そして(10)の「置換基を有しているアリール基部分を持つアリールオキシ基」の置換基としては、前記の(2)で述べたアルキル基の置換基を挙げることができる。

【0045】本発明の製法において、 R^1 乃至 R^8 が表わす「置換基を有してもよいアリールカルボニル基」は、(11)「置換基を有していないアリール基部分を持つアリールカルボニル基」か、又は(12)「置換基を有しているアリール基部分を持つアリールカルボニル基」を意味する。

【0046】(11)の「置換基を有していないアリール基部分を持つアリールカルボニル基」のアリール基としては、前記の(7)で述べたアリール基を挙げることができる。(12)の「置換基を有しているアリール基部分を持つアリールカルボニル基」の置換基としては、前記の(2)で述べたアルキル基の置換基を挙げることができる。

【0047】 R^1 乃至 R^8 は、同一または互いに異なっていてよく、好ましくは水素原子、アルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基、またはアリールカルボニル基であり、特に好ましくは、水素原子、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルカルボニル基である。

【0048】本発明の製法において、Xが表わすハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又は沃素原子を挙げることができ、好ましくはフッ

素原子、塩素原子、又は臭素原子である。

【0049】第1工程では、一般式(1)で表わされるニトロベンゼン誘導体と一般式(2)で表わされるチオサリチル酸誘導体とを、好ましくは塩基の存在下に溶媒中で反応させて、2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体を製造する。

【0050】本発明の第1工程で使用される一般式

(1)で表されるニトロベンゼン誘導体の具体例としては、例えば2-クロロニトロベンゼン、2-ブロモニトロベンゼン、2-フルオロニトロベンゼン、2-ヨードニトロベンゼン、2-クロロ-5-メトキシ-ニトロベンゼン、2-ブロモ-5-メトキシ-ニトロベンゼン、2-フルオロ-5-メトキシ-ニトロベンゼン、2-ヨード-5-メトキシ-ニトロベンゼン、2-クロロ-5-メチル-ニトロベンゼン、2-ブロモ-5-メチル-ニトロベンゼン、2-フルオロ-5-メチル-ニトロベンゼン、2-ヨード-5-メチル-ニトロベンゼン、2-クロロ-5-フェニル-ニトロベンゼン、2-ブロモ-5-フェニル-ニトロベンゼン、2-フルオロ-5-フェニル-ニトロベンゼン、2-ヨード-5-フェニル-ニトロベンゼン、2-クロロ-5-アセチル-ニトロベンゼン、2-ブロモ-5-アセチル-ニトロベンゼン、2-フルオロ-5-アセチル-ニトロベンゼン又は2-ヨード-5-アセチル-ニトロベンゼンを挙げることができ、好ましくは2-クロロニトロベンゼン、又は2-ブロモニトロベンゼンである。

【0051】本発明の製法で使用される一般式(2)で表されるチオサリチル酸誘導体の具体例としては、例えばチオサリチル酸、5-メトキシ-チオサリチル酸、5-メチル-チオサリチル酸、5-フェニル-チオサリチル酸又は5-アセチル-チオサリチル酸を挙げることができ、好ましくはチオサリチル酸又は5-メトキシチオサリチル酸である。

【0052】一般式(1)のニトロベンゼン誘導体は、チオサリチル酸誘導体1モルに対して通常0.7~10倍モル、特に1.0~5倍モルの割合になる使用量で用いることが好ましい。

【0053】第1工程で使用される溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に限定されないが、例えば、水、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピリドン、ジメチルイミダゾリドン等のアミド系有機溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールのような脂肪族アルコール系有機溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンのようなケトン系有機溶媒、アセトニトリル、ベンゾニトリルのようなアミド系有機溶媒であり、好ましくは水、アミド系有機溶媒、脂肪族アルコール系有機溶媒である。

【0054】第1工程の溶媒は、溶媒に対する原料化合物の合計量が、0.05~0.8倍量(原料化合物合計

重量/溶媒の容量)の範囲の割合になる量で用いることが好ましく、特に0.1~0.6倍量(原料化合物合計重量/溶媒の容量)の範囲の割合になる量が好ましい。

【0055】第1工程における反応温度は、通常使用する溶媒の沸点までの温度であればよいが、好ましくは0~150℃の範囲であり、特に好ましくは20~100℃の範囲である。

【0056】第1工程の製造における反応時間は、反応温度によって著しく影響を受けるが、通常は20時間以内に反応は完結する。

【0057】第1工程で好ましく使用される塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、またはナトリウムメチラートを挙げることができ、特に好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである。これら塩基は、原料化合物合計量に対して1~10倍モルの範囲の割合になる量で用いることが好ましく、特に1.5~5倍モルの割合になる量が用いることが好ましい。

【0058】第1工程においては、塩基以外に、反応を促進させる添加物を更に加えてもよく、そのような添加物としては、ヨウ化カリウム、N、N-ジメチルアミノピリジン等を挙げることができる。この時の添加物の使用量としては、原料化合物合計量に対して、0.05~10モル% (添加物のモル数/原料化合物合計量のモル数)の範囲の割合となる量が好ましく、特に0.1~5モル%モル(同)の範囲の割合になる量が好ましい。

【0059】本発明の製法の第1工程で得られる一般式(3)で表される2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体は、前記の一般式(1)で表されるニトロベンゼン誘導体と、一般式(2)で表されるチオサリチル酸誘導体とによって規定されるが、そのような2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体としては、例えば2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、2-ニトロ-4-メトキシ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、2-ニトロ-4-メチル-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、2-ニトロ-4-フェニル-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、2-ニトロ-4-アセチル-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、および2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-メトキシ-ジフェニルスルフィドを挙げることができ、好ましくは2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、又は2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-メトキシ-ジフェニルスルフィドである。

【0060】第1工程において2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体を得る方法は、通常の洗浄操作、分離操作を組み合わせて、例えば反応混合物に酸を添加して酸性とし、析出した結晶を濾別して粗生成物を得る方法や、反応液に水と抽出溶媒(有機溶

媒)を添加し、これに酸を添加して水層のpHを酸性とする。有機層を減圧凝縮することで粗生成物が得られる。通常はこれらの状態で次工程に用いても問題ないが、更に精製するには、カラムクロマトグラフィーや再結晶操作によって精製すればよいが、精製法については各化合物について適宜選択すればよい。上記の処理において用いる酸としては、好ましくは塩酸、硫酸、磷酸、又は酢酸である。

【0061】本発明の製法における第2工程は、一般式(3)で表わされる2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を、還元して一般式(4)で表わされる2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を製造する方法である。

【0062】第2工程において使用される還元剤としては、ニトロ基の一般的な還元用いられるものであれば特に限定はされないが、好ましくはラネーニッケル法(以下反応(A)という)又は第一鉄塩法(以下反応(B)という)である。

【0063】反応(A):ラネーニッケル法
この方法に使用するラネーニッケルの使用量としては、ニッケル量として2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体に対して、通常1.0~80重量%であり、好ましくは5.0~40重量%である。ラネーニッケルの種類としては10~60%Ni-Al合金であり、それに添加物としてCrおよびMoを含むものを用いてもよい。また安定化ニッケルの使用も可能である。ラネーニッケルの展開方法により収率にさほど影響を与えないが、W-6の方法(久保 松照夫、小松 信一郎、"ラネー触媒"、(川研ファインケミカル株式会社)、(昭和46年5月10日)、55頁参照)が最も良い結果を与えた。もちろん、他の展開方法でも十分な活性を示した。反応(A)で反応を行う場合、通常水素加圧下で行うため、オートクレーブ中で反応を行う。水素圧力は高いほど良好な結果を与えるが、通常5~100気圧で行う。常圧で反応を行うこともでき、この時は水素を流しながら反応を行う。

【0064】反応(A)で使用される溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール又はn-ブタノールのような脂肪族アルコール系有機溶媒が好ましい。この溶媒は、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体の溶媒に対する割合が、0.05~0.6倍量(2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体重量/溶媒の容量)の範囲になる量が好ましく、特に0.1~0.6倍量(同)の範囲の割合になる量が好ましい。

【0065】反応(A)における反応温度としては、通常使用する溶媒の沸点までの温度であればよいが、好ましくは20~200℃の範囲であり、特に好ましくは25~150℃の範囲である。反応時間としては、反応温

度や水素圧力によって著しく影響を受けるが、通常は20時間以内に反応は完結する。

【0066】反応(A)において2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を得る方法は、通常の洗浄操作、分離操作を組み合わせ、例えば反応混合物を濾過し、得られた濾液を減圧凝縮することで粗生成物が得られる。通常はこの状態で次工程に用いても問題ないが、更に精製するには、カラムクロマトグラフィーや再結晶操作によって精製すればよいが、精製法については各化合物について適宜選択すればよい。

【0067】反応(B):第一鉄塩法
この方法に使用される第一鉄塩としては、例えば硫酸第一鉄類又は塩化第一鉄を挙げることができ、これらは水合物もしくは無水物のいずれの状態でもよく、好ましくは硫酸第一鉄・7水合物、無水塩化第一鉄、塩化第一鉄・4水合物又は塩化第一鉄・n水合物である。これらの使用量としては、鉄量として2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体に対して0.1~30倍重量の範囲内の量であり、好ましくは0.5~10倍重量の範囲内の量である。

【0068】反応(B)で使用される溶媒としては、通常、水とアンモニア水の混合溶媒を用いる。用いるアンモニア水は通常、濃アンモニア水(アンモニア濃度25~28wt%)を用いて行うが、含有しているアンモニア量さえ十分であれば、より低濃度のアンモニア水を用いたり、水にアンモニアガスを吹き込んだものを用いたりしてもよい。水は、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体の水に対する量が、0.01~0.4倍当量(2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体重量/水の容量)の範囲の割合になる量であることが好ましく、特に0.02~0.2倍当量(同)の範囲の割合になる量が好ましい。アンモニアは、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体のアンモニアに対する使用量が、0.005~0.5倍当量(2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体重量/アンモニアの重量)の範囲の割合になる量となるように用いることが好ましく、特に0.01~0.5倍当量(同)の割合になる量が好ましい。

【0069】反応(B)における反応温度としては、通常使用する溶媒の沸点までの温度であればよいが、好ましくは20~100℃の範囲であり、特に好ましくは40~90℃の範囲である。反応時間としては、反応温度によって著しく影響を受けるが、通常は2時間以内に反応は完結する。

【0070】反応(B)において2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を得る方法は、通常の洗浄操作、分離操作を組み合わせ、例えば反応混合物を濾過し、濾液に酸を添加して水層のpHを酸性とする。有機層を減圧凝縮することで粗生成物が得られ

る。通常はこの状態で次工程に用いても問題ないが、更に精製するには、カラムクロマトグラフィーや再結晶操作によって精製すればよいが、精製法については各化合物について適宜選択すればよい。上記の酸としては、好ましくは塩酸、硫酸、磷酸又は酢酸である。

【0071】本発明の製法の第2工程で得られる一般式(4)で表される2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体は、前記の一般式(3)で表される2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体によって規定され、このような2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体としては、例えば2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、2-アミノ-4-メトキシ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、2-アミノ-4-メチル-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、2-アミノ-4-フェニル-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、2-アミノ-4-アセチル-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、および2-アミノ-2'-カルボキシ-4'-メトキシ-ジフェニルスルフィドを挙げることができ、好ましくは2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、又は2-アミノ-2'-カルボキシ-4'-メトキシ-ジフェニルスルフィドである。

【0072】本発明の製法における第3工程は、一般式(4)で表わされる2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体を脱水縮合して、一般式(5)で表わされるジベンゾチアゼピン誘導体を製造する方法である。

【0073】第3工程の反応は、無溶媒で行ってもよいが、好ましくは疎水性で、かつ反応に不活性な溶媒を用いる。このような溶媒としては、例えばトルエン、キシレン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、クロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン、1,3-ジクロロベンゼン、1,4-ジクロロベンゼン、プロモベンゼン、1,2-ジプロモベンゼン、1,3-ジプロモベンゼン、1,4-ジプロモベンゼン等の芳香族ハロゲン化合物系溶媒、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等の環状炭化水素系溶媒又は酢酸エチル、酢酸ブチル、酪酸メチル、酪酸エチル、酪酸ブチル等の脂肪族エステル系溶媒等を挙げることができ、特に好ましくはトルエン、キシレン、又は1,2-ジクロロベンゼンである。

【0074】第3工程で使用される溶媒の使用量としては特に限定はないが、2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体の重量に対する溶媒の体積比(W/V%)が、例えば3%以上を挙げることができ、好ましくは4%~40%の範囲である。また反応速度や転化率を高めるために、Dean-Stark装置を用いて共沸脱水操作(副生する水を除去しながら環流をする)を行ってもよい。第3工程での反応温度として

は、前述した有機溶媒の沸点以下であれば特に限定することはないが、好ましくは100℃~200℃程度である。

【0075】第3工程で得られる一般式(5)で表されるジベンゾチアゼピン誘導体は、前記の一般式(4)で表される2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体によって規定され、そのような目的物のジベンゾチアゼピン誘導体としては、例えばジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オン、8-メチル-ジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オン、8-フェニル-ジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オン、8-メトキシ-ジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オン、又は2-メトキシ-ジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オンを挙げることができ、好ましくはジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オン、又は2-メトキシ-ジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オンである。

【0076】第3工程における精製法としては、反応混合物を冷却すればジベンゾチアゼピン誘導体が結晶として析出してくる。従ってこの結晶を濾取することで高純度のジベンゾチアゼピン誘導体を得ることができる。更に精製が必要な場合には、再結晶を行うか、カラムクロマトグラフィーを用いればよい。

【0077】本発明の好ましい態様は、以下のとおりである。

(1) 本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法において、ニトロベンゼン誘導体が、2-クロロニトロベンゼン、又は2-ブロモニトロベンゼンであるジベンゾチアゼピン誘導体の製法。

(2) 本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法において、チオサリチル酸誘導体が、チオサリチル酸又は5-メトキシチオサリチル酸であるジベンゾチアゼピン誘導体の製法。

【0078】(3) 本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法において、塩基が炭酸カリウムであるジベンゾチアゼピン誘導体の製法。

(4) 本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法において、2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体が、2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、又は2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-メトキシ-ジフェニルスルフィドであるジベンゾチアゼピン誘導体の製法。

(5) 本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法において、第1工程の溶媒がN, N-ジメチルホルムアミドであるジベンゾチアゼピン誘導体の製法。

【0079】(6) 本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法において、第2工程の反応(A)で用いる還元剤がラネーニッケルまたは硫酸第一鉄・7水和物であるジベンゾチアゼピン誘導体の製法。

(7) 本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法において、第2工程の反応(A)で用いる還元剤がラネーニッケルで、溶媒がメタノール又はn-ブタノールであるジベンゾチアゼピン誘導体の製法。

(8) 本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法において、第2工程の反応(B)で用いる還元剤が硫酸第一鉄・7水和物で、溶媒が28%アンモニア水溶液であるジベンゾチアゼピン誘導体の製法。

【0080】(9) 本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法において、2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体が、2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド、2-アミノ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィド又は2-メトキシジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オンであるジベンゾチアゼピン誘導体の製法。

(10) 本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法において、ジベンゾチアゼピン誘導体がジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オン、又は2-メトキシジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オンであるジベンゾチアゼピン誘導体の製法。

【0081】(11) 本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法において、ニトロベンゼン誘導体が、2-クロロニトロベンゼン、もしくは2-ブロモニトロベンゼンであり、チオサリチル酸誘導体が、チオサリチル酸もしくは5-メトキシチオサリチル酸であり、塩基が炭酸カリウムであり、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体が、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド、もしくは2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィドであり、第1工程の溶媒がN, N-ジメチルホルムアミドであり、2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体が、2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド、もしくは2-アミノ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィドであり、ジベンゾチアゼピン誘導体がジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オン、又は2-メトキシジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オンであり、第2工程の反応(A)で用いる還元剤がラネーニッケルで、溶媒がメタノールもしくはn-ブタノールであり、第2工程の反応(B)で用いる還元剤が硫酸第一鉄・7水和物で、溶媒が28%アンモニア水溶液であるジベンゾチアゼピン誘導体の製法。

【0082】

【発明の効果】本発明のジベンゾチアゼピンの製造方法によれば、ニトロベンゼン誘導体とチオサリチル酸誘導体とを、塩基の存在下に反応させて、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を生成させた後、還元して得られた2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体生成させた後、脱水縮合を行なうことにより、医薬品の中間体として有用である

前記一般式(5)で表わされるジベンゾチアゼピン誘導体を、高収率かつ簡単な操作で製造することができる。

【0083】

【実施例】次に、本発明の実施例及び比較例を示し、本発明の製法をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0084】【実施例1】2-クロロニトロベンゼン 4.5 g (0.60モル)と炭酸カリウム 159.0 g (1.15モル)とをN, N-ジメチルホルムアミド 120 mlに加えて溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド溶液を得た。得られたN, N-ジメチルホルムアミド溶液に、チオサリチル酸 77.1 g (0.50モル)をN, N-ジメチルホルムアミド 120 mlに溶解したものを滴下し、70℃で6時間攪拌して反応させた。得られた反応溶液に、水 800 mlと酢酸エチル 700 mlとを加えた。分離した水層に氷 400 gと濃塩酸 194 mlとを加えて水層のpHを酸性とした後、この溶液を室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾過、乾燥して、黄色粉末の2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド 134.0 g (0.49モル)を得た。(チオサリチル酸に対する収率=98%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ; δ = 7.1~8.3 (m, 8)、13.1~13.5 (br, 1)

【0085】【実施例2】2-クロロニトロベンゼン 4.5 g (0.60モル)と炭酸カリウム 159.0 g (1.15モル)とをN, N-ジメチルホルムアミド 120 mlに加えて溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド溶液を得た。得られたN, N-ジメチルホルムアミド溶液に、チオサリチル酸 77.1 g (0.50モル)をN, N-ジメチルホルムアミド 120 mlに溶解したものを滴下し、70℃で6時間攪拌して反応させた。得られた反応溶液に、水 200 mlと濃塩酸 194 mlとを加えて水層のpHを酸性とした後、この溶液を室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾過、乾燥して、黄色粉末の2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド 123.0 g (0.45モル)を得た。(チオサリチル酸に対する収率=90%)

【0086】【実施例3】実施例1の2-クロロニトロベンゼンの代わりに2-ブロモニトロベンゼンを使用し、その使用量を121.2 g (0.60モル)とした他は全て実施例1と同様の操作を行って、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド 134.0 g (0.49モル)を得た。(チオサリチル酸に対する収率=98%)

【0087】【実施例4】実施例1のチオサリチル酸の代わりに5-メトキシチオサリチル酸を使用し、その使用量を93.8 g (0.50モル)とした他は全て実施例1と同様の操作を行って、2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィド 137.3 g (0.45モル)を得た。(5-メトキシチオサリ

チル酸に対する収率=90%)

融点; 185~187℃

【0088】[実施例5] 300mlのオートクレーブ内に、ラネーニッケル(50%合金としてNi量4g)、実施例1と同様の方法で得られた2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド13.8g(0.05モル)とメタノール100mlとを加え、水素圧20気圧とした後、室温で5時間攪拌して反応させた。得られた反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮して無色粉末の2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド11.3g(0.046モル)を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率=92%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) ; δ=5.0~5.9 (br, 2)、6.5~8.1 (m, 8)、12.8~13.5 (br, 1)

【0089】[実施例6] ラネーニッケル(50%合金としてNi量1g)と実施例1と同様の方法で得られた2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド4.0g(14.5ミリモル)とを、n-ブタノール50mlに懸濁してn-ブタノール懸濁液を得た。得られたn-ブタノール懸濁液に、水素吹き込みながら100℃で15時間攪拌して反応させた。得られた反応懸濁液を濾過し、濾液を減圧濃縮して、無色粉末の2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド3.24g(13.2ミリモル)を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率=91%)

【0090】[実施例7] 実施例1と同様の方法で得られた2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド2.75g(10.0ミリモル)を濃アンモニア水溶液(アンモニア濃度=28重量%)40mlに溶解して、アンモニア混合液を得た。得られたアンモニア混合液に、硫酸第1鉄7水和物21.6g(77.8ミリモル)を水70mlに溶かした溶液を滴下し、80℃で10分間加熱して反応させた。得られた反応溶液を室温まで冷却した後、濾過し、濾液を30mlまで減圧濃縮し、酢酸エチル70mlと酢酸2mlとを加えた。分離した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮して無色粉末の2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド2.33g(9.50ミリモル)を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率=95%)

【0091】[実施例8] 実施例4と同様の方法で得られた2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-メトキシ-ジフェニルスルフィド15.2g(0.05モル)を使

用した他は全て実施例6と同様の操作を行って、無色粉末の2-アミノ-2'-カルボキシ-4'-メトキシ-ジフェニルスルフィド12.7g(0.46モル)を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-メトキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率=92%)

融点; 150~151℃

【0092】[実施例9] 実施例5と同様の方法で得られた2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド24.5g(0.10モル)をトルエン300mlに溶解し、トルエン溶液を得た。得られたトルエン溶液を20時間環流して反応させた。得られた反応溶液を室温まで冷却した後、析出した結晶濾過した。得られた濾取物を乾燥させて、ジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オンを無色針状結晶として15.7g(0.069モル)を得た。(2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率=69%)

融点; 259~260℃

¹H-NMR (DMSO-d₆) ; δ=7.05~7.80 (m, 8)、10.7 (s, 1)

【0093】[実施例10] 実施例5と同様の方法で得られた2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド24.5g(0.10モル)をトルエン300mlに溶解し、トルエン溶液を得た。得られたトルエン溶液を20時間共沸脱水(Dean-Stark装置を用いる)しながら環流を行って反応させた。得られた反応溶液を室温まで冷却した後、析出した結晶濾過した。得られた濾取物を乾燥させて、ジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オンを無色針状結晶として18.2g(0.080モル)を得た。(2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率=80%)

【0094】[実施例11] 実施例10の反応溶媒をキシレンに代えて、反応時間を15時間とした他は、実施例12と同様に反応を行い、ジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オンを無色針状結晶として22.3gを得た。(0.098モル)(2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率=98%)

【0095】[実施例12] 実施例8と同様の方法で得られた2-アミノ-2'-カルボキシ-4'-メトキシ-ジフェニルスルフィド27.5g(0.10モル)を用いて実施例11と同様に反応を行い、2-メトキシ-ジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピン-11-オンを無色針状結晶として23.6g(0.092モル)を得た。(2-アミノ-4'-メトキシ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率=92%)

融点; 220~223℃